

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. P. Holtz

**Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus
des Guanethidins.**

INAUGURAL-DISSERTATION

vorgelegt von
ALBIN ECKARDT
aus Kelkheim (Taunus)

1962

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. P. Holtz

**Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus
des Guanethidins.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
ALBIN ECKARDT
aus Kelkheim (Taunus)

Frankfurt am Main 1962



Dekan: Professor Dr. med. K. Herzberg

Referent: Professor Dr. med. H. J. Schümann

Korreferent: Professor Dr. med. K. Wezler

Mündliche Prüfung: 18. Juli 1962

INHALT

A) **Einleitung**

B) **Methodik**

1. Blutdruck und Nickhaut der Katze
2. Isoliertes Vorhofpräparat des Meerschweinchenherzens
3. Herstellung der Herzextrakte zur Brenzcatechinaminbestimmung
4. Quantitative Bestimmung der Brenzcatechinamine

C) **Ergebnisse**

1. Versuche an Blutdruck und Nickhaut der Katze
2. Versuche am isolierten Meerschweinchenvorhof
 - a) Cocain
 - b) Reserpin
3. Noradrenalinverarmung durch Guanethidin

D) **Bemerkungen**

E) **Zusammenfassung**

F) **Literatur**

A) Einleitung

Von Maxwell, Plummer, Schneider, Povalski und Daniel (1960) ist eine Guanidinverbindung mit blutdrucksenkenden Eigenschaften beschrieben und in der Therapie der arteriellen Hypertonie eingeführt worden, die den Namen Guanethidin erhielt. Guanethidin ist das Sulfat des [2 — (octahydro-1-azocinyl)-äthyl]-Guanidins. Die Analyse des Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung hat ergeben, daß Guanethidin schon nach kleinen Dosen eine langanhaltende Hemmung der Erregungsübertragung im Bereich der postganglionären sympathischen Nerven verursacht. Hohe Guanethidindosen hemmen vorübergehend auch die Übertragung in sympathischen und parasympathischen Ganglien (Bein, 1960). Unbeeinflusst bleiben die Rezeptoren der Erfolgsorgane, denn die Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins, u. a. auf den Blutdruck, ist unbeeinflusst oder sogar verstärkt.

Bevor sich die hemmende Guanethidinwirkung manifestiert, treten Symptome einer Sympathicuserregung auf: an Hunden und Katzen kommt es zu Blutdrucksteigerung und Nickhautkontraktion, Tachycardie, Anstieg des Minutenvolumens und Piloerektion (Page und Dustan, 1959); der Hemmung des Sympathicus geht offenbar eine Stimulierung voraus.

In der vorliegenden Arbeit habe ich untersucht, ob diese sympathicomimetische Wirkung des Guanethidins eine direkte Eigenwirkung ist, oder ob es sich dabei um eine indirekte Wirkung des Guanethidins handelt, indem es die sympathischen Wirkstoffe Noradrenalin und Adrenalin aus sympathischen Nerven und Nebennierenmark freisetzt.

Weitere Untersuchungen sollten Aufschluß darüber geben, ob die sympathicushemmende Wirkung des Guanethidins, wie von anderen Autoren (z. B. Cass, Kuntzmann und Brodie) angenommen, tatsächlich und ausschließlich auf der nach längerer Einwirkung höherer Dosen erfolgenden Abnahme des Noradrenaliningehaltes der sympathisch innervierten Strukturen beruht.

B) Methodik

1. Blutdruck und Nickhaut der Katze

An Katzen in Pernocton-Narkose (0,7—0,8 ml/kg der 10%igen Lösung i. m.) oder in Chloralose-Urethan-Narkose (25 mg/kg Chloralose und 0,85 g/kg Urethan i. v.) wurde der Blutdruck mit einem Quecksilber-Manometer aus der Arteria femoralis gemessen. Injektionen erfolgten in die Vena femoralis. Die Bewegungen der Nickhaut wurden mit einem isotonischen Schreibhebel registriert. Zur Verhinderung der Blutgerinnung wurden 3 mg/kg Heparin injiziert.

2. Isoliertes Vorhofpräparat des Meerschweinchenherzens

Den durch Nackenschlag getöteten und entbluteten Tieren wurden die Vorhöfe nach der von Holtz und Westermann (1955) angegebenen Methode entnommen: Nach Entfernung des Herzbeutels wurde die Vena cava inf. herznah und die Vena cava sup. herzfern mit einem Faden angeschlungen, das Herz herauspräpariert und in zimmerwarme O₂-gesättigte Tyrodelösung folgender Zusammensetzung gebracht: NaCl 8,0; KCl 0,2; CaCl₂ 0,2; NaHCO₃ 1,0; NaH₂PO₄ 0,05; Glucose 3,0; Aqua dest. ad 1000,0. Anschließend wurde die Herzspitze abgeschnitten, so daß das Präparat mit Tyrode durchgespült werden konnte. Nach einigen Minuten sistierten die Vorhofkontraktionen. Jetzt wurde der Kammerkomplex möglichst nahe der Vorhofkammergrenze abgetrennt und der Vorhof von dem anhaftenden Mediastinalgewebe befreit. Das Präparat bestand dann nur noch aus Vorhofmuskulatur und Herzohren. Es wurde nach Durchschneidung des an der Vena cava sup. befindlichen Zügels mit dem um die Vena cava inf. geschlungenen Faden am Boden des Versuchsgefäßes fixiert und ein Herzohr mit einer Serre fine am Schreibhebel befestigt. Die Registrierung der Kontraktionen erfolgte mit dem von Greeff, Benfey und Bokelmann (1959) angegebenen Schreibhebel. Die Badeflüssigkeit, deren Temperatur auf 29° C gehalten wurde, mußte durch eine Fritte reichlich mit Sauerstoff durchperlt werden. Nach kurzer Zeit begannen die Vorhöfe wieder zu schlagen.

3. Herstellung der Herzextrakte zur Brenzcatechinaminbestimmung

Die Herzen wurden mit dem 7fachen Volumen 0,4 n HCl 0₄ extrahiert, vom Niederschlag abzentrifugiert (2000 g) und mit 20%iger K₂CO₃-Lösung auf pH 4,0 gebracht. Der nach dem Abzentrifugieren erhaltene Überstand wurde mit 2,5 g Aluminiumoxyd (Giulini, Aktivitätsstufe II) und 1,0 g Titriplex III (Merck) pro 100 ml Extrakt versetzt. Durch Zugabe von 0,5 n NaOH wurde auf pH 8,5 gebracht, abgenutscht und der Rückstand auf dem Filter mit 0,25 n HCl (10 ml pro 100 ml Extrakt bzw. 2,5 g Aluminiumoxyd) eluiert.

Das Eluat wurde mit festem Na_2CO_3 auf pH 4,0 gebracht. Bei dieser Aufarbeitung traten, wie stets parallel laufende Kontrollversuche mit Zusatz definierter Mengen von Noradrenalin ergaben, in den Versuchen mit Herzgewebe Verluste von 30—40% auf. Die in der Tabelle angegebenen Werte sind **nicht** korrigiert.

4. Quantitative Bestimmung der Brenzcatechinamine

Der Noradrenalin- und Adrenalinegehalt des Herzgewebes wurde nach der v. Euler und Floding angegebenen Methode fluorimetrisch bestimmt.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß das Noradrenalin bzw. Adrenalin durch Kaliumferricyanid zu dem fluorescierenden Noradrenolutin bzw. Adrenolutin oxydiert wird, das sich durch ein Gemisch von 2%iger Ascorbinsäure mit 20%iger NaOH stabilisieren und nachweisen läßt. Die Fluoreszenz des entstandenen Noradrenolutins bzw. Adrenolutins wird induziert durch Licht von der Wellenlänge 365 m μ . Die Messungen wurden mit einem Spektralphotometer PQM II der Firma Zeiss mit Fluorescenzzusatz durchgeführt. 0,020 μg Noradrenalin pro 1 ml Extrakt lassen sich noch mit Sicherheit nachweisen.

Verwendete Substanzen:

Adrenalin und Noradrenalin standen als I-Suprarenin Base bzw. I-Arterenol Base der Farbwerke Hoechst zur Verfügung. Guanethidin stellte die Firma Ciba, Wehr/Baden, zur Verfügung.*)

C) Ergebnisse

1. Versuche an Blutdruck und Nickhaut der Katze

Wie der in Abb. 1 wiedergegebene Versuch zeigt, kommt es nach 10 mg/kg Guanethidin zunächst zu einem geringen und flüchtigen Blutdruckabfall, dem eine langanhaltende Blutdrucksteigerung und Nickhautkontraktion folgt. Durch Gabe eines Sympathicolyticums — 2 mg/kg Opilon i. v. (6-Acetoxy-thymoxy-aethyl-dimethylamin; Greeff und Schümann, 1953) — lassen sich beide Effekte, wie die eines Sympathicomimeticums, sofort beseitigen.

*) Den Herstellerfirmen Farbwerke Hoechst sowie der Ciba A. G., Wehr/Baden, bin ich für die Überlassung der erwähnten Präparate zu besonderem Dank verpflichtet.

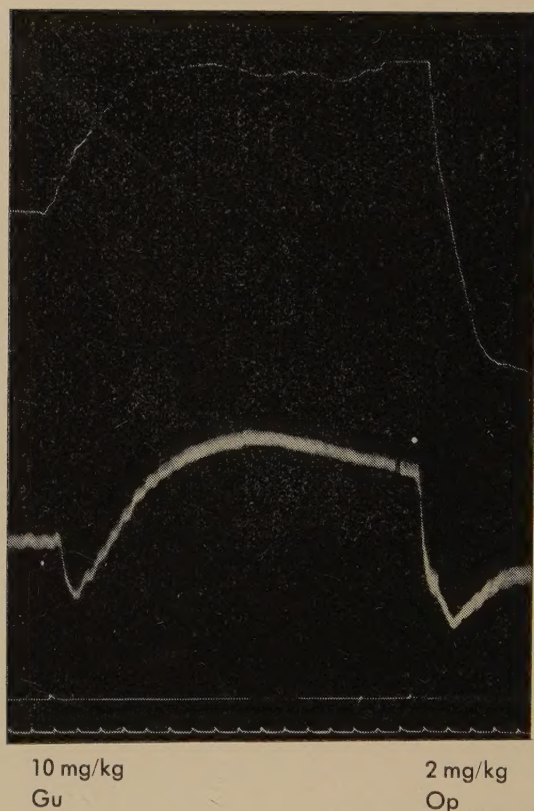


Abb. 1

Beseitigung der sympathicomimetischen Wirkung von Guanethidin (Gu) an Blutdruck und Nickhaut der Katze durch Opilon (Op).

Katze 2,5 kg — Pernocton-Narkose.

Oben: Nickhaut. Unten: Blutdruck.

Zeitschreibung: 1 Minute.

Da die Blutdrucksteigerung und Nickhautkontraktion durch beidseitige Adrenalectomie weder aufgehoben noch abgeschwächt wird (Abb. 2), kann eine Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark als Ursache ausgeschlossen werden.

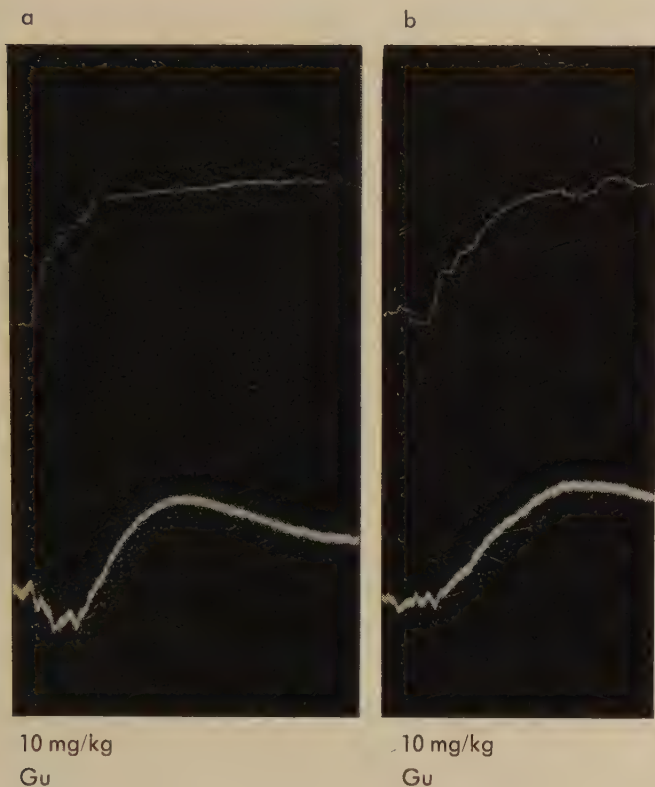


Abb. 2

Die Wirkung von Guanethidin an Blutdruck und Nickhaut der Katze vor und nach beiderseitiger Adrenalektomie.

Katze 3,1 kg — Chloralose-Uretan-Narkose.
Oben: Nickhaut. Unten: Blutdruck.

a) vor

b) nach Adrenalektomie

Die sympathicomimetische Wirkung des Guanethidins (Gu) wird durch Adrenalektomie nicht beeinflusst.

Guanethidin muß demnach entweder direkt am Erfolgsorgan, oder indirekt durch die Freisetzung endogenen Noradrenalins aus den sympathischen Nerven — ähnlich wie Tyramin — wirken.

Zur Beantwortung dieser Frage habe ich in Versuchen am isolierten Vorhof des Meerschweinchenherzens die Wirkung von Guanethidin und Tyramin miteinander verglichen.

2. Versuche am isolierten Meerschweinenvorhof

Guanethidin hat auch am isolierten Organ eine sympathicomimetische Wirkung: wie nach Noradrenalin oder Tyramin reagiert der Vorhof positiv inotrop und chronotrop (Abb. 3).

Zur Bestimmung des Angriffspunktes wurde die Beeinflussung dieser Wirkung durch Cocain und Reserpin untersucht.

a) Cocain:

Cocain hebt die Wirkung „indirekter“ Sympathicomimetica auf, läßt dagegen die Wirkung von „direkten“ unbeeinflusst oder verstärkt sie sogar (Burn und Tainter, 1931).

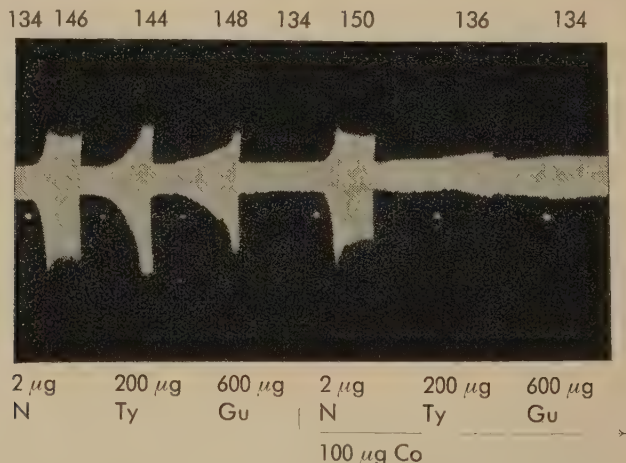


Abb. 3

Isolierter Meerschweinenvorhof.

Hemmung der Tyramin (Ty)- und Guanethidin (Gu)-Wirkung durch Cocain (Co).

N = Noradrenalin. Die Zahlen über dem Mechanogramm geben die Frequenz/min. an. Einwirkungszeit des Cocains 2 Minuten.

Aus dem in Abb. 3 dargestellten Versuchsbeispiel geht hervor, daß Guanethidin sich wie Tyramin verhält: nach 100 µg Cocain ist die Guanethidin- und Tyraminwirkung beseitigt, die von Noradrenalin bleibt bestehen.

b) Reserpin:

Das Rauwolfiaalkaloid Reserpin bewirkt am Ganztier in Abhängigkeit von der Dosis eine mehr oder weniger starke Verarmung der sympathisch innervierten Gewebe und der sympathischen Nerven an Noradrenalin.

Die Verarmung an Noradrenalin kann solche Ausmaße erreichen, daß die elektrische Reizung der sympathischen Nerven wirkungslos bleibt. (Muscholl und Vogt, 1958; Schümann 1959). Die gleichzeitige Abschwächung bzw. Aufhebung der Tyraminwirkung wird von Burn und Rand (1958), sowie von Holtz, Osswald und Stock (1960) auf die Noradrenalinverarmung zurückgeführt.

24 Stunden vor der Tötung haben wir Meerschweinchen mit 2 mg/kg Reserpin i. p. behandelt und dann auf den isolierten Vorhof Guanethidin, Tyramin und Noradrenalin einwirken lassen.

Abb. 4 zeigt, daß Guanethidin ebenso wie Tyramin unwirksam ist, während die Wirkung von Noradrenalin erhalten bleibt. Auch nach Reserpin verhält sich Guanethidin demnach wie ein „indirektes“ Sympathicomimeticum.

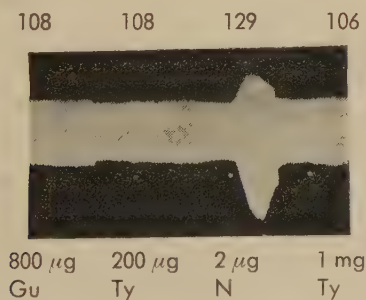


Abb. 4

Isolierter Meerschweinchenvorhof.

Aufhebung der Guanethidin (Gu)- und Tyramin (Ty)-Wirkung durch Behandlung der Meerschweinchen mit 2 mg/kg Reserpin i. p. 24 Stunden vor Versuchsbeginn.

N = Noradrenalin. Die Zahlen über dem Mechanogramm geben die Frequenz/min. an.

3. Noradrenalinverarmung durch Guanethidin

Läßt man Dosen von Guanethidin, die eine deutliche positiv ino- und chronotrope Wirkung haben, für längere Zeit — etwa 20—40 Minuten — auf das Vorhofspräparat einwirken, wäscht dann die guanethidin-haltige Tyrodelösung weg und prüft die Ansprechbarkeit auf Tyramin, so findet man die Tyraminwirkung aufgehoben, wie das im Versuch der Abb. 5 der Fall ist.

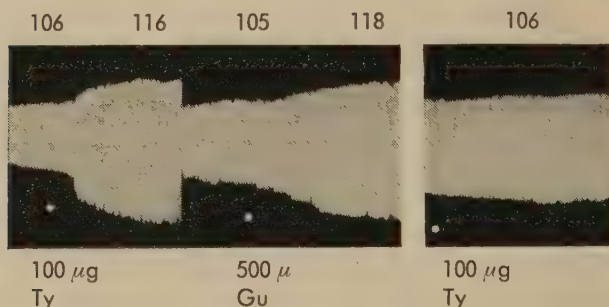


Abb. 5

Isolierter Meerschweinchenvorhof.

Hemmung der Tyramin (Ty)-Wirkung durch Guanethidin (Gu).

Die Zahlen über dem Mechanogramm geben die Frequenz/min. an. Einwirkungszeit des Guanethidins 25 Minuten.

Wir vermuteten zunächst, daß es unter der langandauernden Freisetzung zur Noradrenalinverarmung der Gewebsdepots und der sympathischen Nerven kommt, die damit ursächlich für das Ausbleiben der Tyraminwirkung verantwortlich sei. Untersucht man jedoch Vorhöfe, deren Tyraminansprechbarkeit in gleicher Weise durch Guanethidin wie im vorausgegangenen Versuch aufgehoben wurde und vergleicht ihren Noradrenaliningehalt mit demjenigen von Vorhöfen, die zwar die gleiche Zeit in der Tyrodelösung jedoch ohne Guanethidin geschlagen hatten, so findet man, daß der Noradrenaliningehalt der Vorhöfe — Mittel von je 6 Vorhofpaaren — von 1,64 γ Noradrenalin/g Gewebe (Kontrollen) auf 1,16 γ /g um nur etwa 30% abgesunken ist.

Die beobachtete Aufhebung der Tyraminwirkung kann demnach nicht auf der Verarmung des Gewebes an Noradrenalin beruhen, sondern könnte an die Gegenwart von Guanethidin gebunden sein.

Deshalb haben wir den Versuch mit langdauernder Guanethidineinwirkung wiederholt und die Tyraminwirkung nicht nach einmaligem Wechsel der Badflüssigkeit wie bisher, sondern nach mehrmaligem Wechsel geprüft. Unter diesen Bedingungen zeigt sich, daß Tyramin nach dem 6. oder 7. Badwechsel langsam wieder wirksam wird, wahrscheinlich mit fortschreitender Entfernung des Guanethidins aus dem Gewebe.

Ein anderer Mechanismus dürfte der Wirkung des Guanethidins zugrundeliegen, die man an isolierten Vorhöfen von mit Guanethidin vorbehandelten Meerschweinchen beobachtet. Die Tiere erhielten 24 Stunden vor der Tötung und der Entnahme des Herzvorhofs 30 mg/kg Guanethidin i. p. Diese Präparate reagierten auf die indirekt wirkenden Pharmaka Tyramin und Guanethidin in den meisten Fällen nicht mehr mit einer positiv ino- und chronotropen Wirkung. Der Herzmuskel dieser mit Guanethidin vorbehandelten Tiere war stark an Noradrenalin verarmt, im Mittel der 3 Versuchsgruppen um 78,5% des Ausgangsgehaltes (Tab. 1).

Die positiv ino- und chronotrope Wirkung des Guanethidins ließ sich durch noch so häufigen Badwechsel nicht wiederherstellen.

Tab. 1 **Brenzcatechinamingehalt (Adrenalin und Noradrenalin) des Meerschweinchenherzens 24 Stunden nach der intraperitonealen Injektion von 30 mg/kg Guanethidin (Gu).**

Für die Extrakterstellung wurden jeweils 6 Herzen verwendet.

	Brenzcatechinamine g/g	% Diff.
Kontrollen	2,3	—
Kontrollen	2,7	—
Kontrollen	3,1	—
Mittel	2,7	—
Guanethidin	0,44	83,7
Guanethidin	0,95	65,0
Guanethidin	0,35	87,0
Mittel	0,58	78,5

D) Bemerkungen

An der Katze verursacht die intravenöse Injektion von Guanethidin Blutdrucksteigerung und Nickhautkontraktion. Maxwell und Mitarbeiter (1960) sowie Page und Dustan (1959) vermuteten, daß beide Wirkungen durch eine Ausschüttung von Noradrenalin bedingt seien. Wir konnten zeigen, daß die Nebennieren nicht nachweislich beteiligt sind, und schließen daraus, daß die Guanethidinwirkung sich auf die postganglionäre adrenergische Nervenstrecke beschränkt. Butterfield und Richardson (1961) haben in Versuchen am isolierten durchströmten Herzen in einer Arbeit, die uns erst nach Abschluß unserer Versuche bekannt wurde, den Noradrenalinegehalt im Perfusat gemessen und nachgewiesen, daß Guanethidin tatsächlich vermehrt Noradrenalin freisetzt.

Auch am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchenherzens läßt sich die positiv ino- und chronotrope Wirkung des Guanethidins als die eines indirekt wirkenden Sympathomimeticums charakterisieren: sie wird sowohl durch Zugabe von Cocain in das Organbad, als auch durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Reserpin aufgehoben. Im ersten Fall wird die Freisetzung von Noradrenalin wahrscheinlich durch die Verlegung des Zutritts in die granulohaltigen Zellen verhindert (Holtz, Osswald und Stock 1960; Muscholl 1961), im zweiten durch den Mangel an Noradrenalin.

Guanethidin setzt nicht nur Noradrenalin frei, sondern verhindert auch die Freisetzung von Noradrenalin, die z. B. durch Tyramin verursacht wird: sobald es nämlich 20—30 Minuten auf den isolierten Vorhof eingewirkt hat, ist die Tyraminwirkung aufgehoben. Da der Brenzcatechinamin-gehalt zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig erniedrigt ist, kann die Freisetzungshemmung nicht auf dem Mangel an Noradrenalin beruhen. Denn aus Untersuchungen von Muscholl und Vogt geht hervor, daß erst bei einer Verarmung der sympathischen Nerven um mehr als 75% des Ausgangsgehaltes die elektrische Reizung dieser Nerven wirkungslos war. Die Freisetzungshemmung scheint vielmehr an die Gegenwart des Guanethidins gebunden und cocainähnlich zu sein, denn nach einer Entfernung durch mehrmaliges Auswaschen spricht der Vorhof wieder auf Tyramin an.

Guanethidin wirkt andererseits auch reserpinähnlich, indem es, wie Sheppard und Zimmermann (1959), sowie Cass, Kuntzmann und Brodie (1960) zuerst beobachteten, zu einer Verarmung peripherer Organe, wie z. B. Herz und Milz, an Noradrenalin führt. Die zitierten Autoren nehmen in Analogie zum Reserpin deshalb auch an, daß die adrenergische Hemmwirkung und die Wirkung auf die arterielle Hypertonie eine Folge der Aminverarmung ist. Die von uns 24 Stunden nach Guanethidinvorbehandlung nachgewiesene Hemmung der Tyraminwirkung am Vorhof beruht wahrscheinlich auf der Verarmung an Aminen, denn die betreffenden Vorhöfe hatten 80% ihres Brenzcatechinaminbestandes verloren. Außerdem ließ sich die Tyraminansprechbarkeit durch Auswaschen nicht wiederherstellen.

E) Zusammenfassung

1. Versuche an narkotisierten Katzen haben ergeben, daß die durch Guanethidin hervorgerufene Blutdrucksteigerung und Nickhautkontraktion durch beidseitige Adrenalektomie nicht beeinflußt wird, und daß beide Effekte durch das Sympathicolyticum Otilon aufgehoben werden.
2. Am isolierten Vorhof des Meerschweinchenherzens verursacht Guanethidin, wie Noradrenalin und Tyramin, eine positiv ino- und chronotrope Wirkung. Durch Gabe von Cocain in das Organbad und durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Reserpin läßt sich die Guanethidinwirkung aufheben. Sie ist deshalb der Wirkung des indirekt wirkenden Tyramins vergleichbar, die ebenfalls durch Reserpin und Cocain beseitigt wird.
3. Nach etwa 30 Minuten langer Einwirkung hemmt Guanethidin am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchenherzens die durch Tyramin verursachte positiv ino- und chronotrope Wirkung. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine direkte Hemmwirkung des Guanethidins, da zu diesem Zeitpunkt die Vorhöfe nur um 30 % an Brenzcatechinaminen verarmt sind und die Wirkung des Tyramins durch mehrmaligen Badwechsel wiederhergestellt werden kann.
4. Durch Vorbehandlung der Meerschweinchen mit 30 mg/kg Guanethidin i. p. 24 Stunden vor Versuchsbeginn läßt sich ebenfalls die Ansprechbarkeit der Vorhofpräparate gegenüber Tyramin beseitigen. In diesem Fall ist die Hemmwirkung des Guanethidins auf die Verarmung an Brenzcatechinaminen zurückzuführen. Das Herzgewebe so vorbehandelter Tiere enthielt nämlich nur noch etwa 20 % des ursprünglichen Gehaltes an Brenzcatechinaminen. Die Tyraminwirkung ließ sich in diesem Fall durch noch so häufigen Badwechsel nicht wiederherstellen.

F) Literatur

- Bein, H. J.: "Adrenergic Mechanisms", Churchill Ltd. London 1960, 162.
- Burn, J. H. und M. L. Tainter: J. Physiol. (Lond.) 71, 169, 1931.
- Butterfield, J. L. und J. A. Richardson: Proc. Soc. exp. Biol. 106, 259, 1961.
- Cass, R., R. Kuntzmann und B. B. Brodie: 103, 87, 1960.
- Euler, U. S. v. und I. Floding: Acta physiol. scand. 33, Suppl. 118, 45, 1955.
- Greef, K., B. G. Benfey und A. Bokelmann: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 236, 421, 1959.
- Greef, K. und H. J. Schümann: Arzneim.-Forsch. 3, 341, 1953.
- Holtz, P. und E. Westermann: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 225, 421, 1955.
- Holtz, P., W. Osswald und K. Stock: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 239, 14, 1960.
- Maxwell, R. A., A. J. Plummer, F. Schneider, H. Povalski und A. I. Daniel: J. Pharmacol. exp. Ther. 128, 22, 1960.
- Muscholl, E. und M. Vogt: J. Physiol. (Lond.) 141, 132, 1958.
- Muscholl, E.: Brit. J. Pharmacol. 16, 352, 1961.
- Page, J. H. und H. P. Dustan: J. Amer. med. Ass. 170, 1265, 1959.
- Schümann, H. J.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 236, 474, 1959.
- Sheppard, H. und J. Zimmermann: Pharmacologist 1, 69, 1959.

Herrn Professor Dr. med. H. J. Schümann danke ich für die Überlassung des
Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen,
Herrn Professor Dr. med. P. Holtz für die Zuweisung der zur Durchführung der
Versuche erforderlichen Mittel.

LEBENS LAUF

Am 28. Juni 1932 wurde ich als Sohn des Albin Eckardt und seiner Ehefrau Katharina, geb. Dichmann, in Kelkheim/Ts. geboren. Von 1938 bis 1941 besuchte ich die Grundschule in Kelkheim/Ts., von 1942 bis 1953 die Realgymnasien in Frankfurt am Main-Höchst, Königstein/Ts. und Kelkheim/Ts. und legte im Frühjahr 1953 die Nichtschülerreifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Frühjahr 1953 an der Medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main und bestand dort im Sommer 1959 die ärztliche Prüfung.

